Cardiale Catecholamine

bei experimenteller chronischer Alkoholexposition

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Moraldo

1981

1982

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr.med.W. Hort)

Cardiale Catecholamine
bei experimenteller chronischer Alkoholexposition

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

Michael Moraldo

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. F. Borchard

Korreferent
gez.: Prof. Dr. H. Kuhn

INHALT

I. Einleitung

II. Material und Methoden

III. Ergebnisse

a) Trinkverhalten
b) Körpergewicht
c) Herzgewicht
d) Biochemische Untersuchung
e) Noradrenalinkonzentration

IV. Diskussion

a) Trinkverhalten und Körpergewicht
b) Noradrenalingehalt und Noradrenalinkonzentration
c) Neuere Vorstellungen zur Pathogenese der Alkohol-Cardiomyopathie
d) Bedeutung der Nebennierenentmarkung

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0156

I. Einleitung

Unter den Erkrankungen der Länder mit hohem Lebensstandard sind in den letzten Jahren zunehmend Schäden durch die Einwirkung von Genußgiften, insbesondere durch Alkohol, beobachtet worden. Während im deutschen Schrifttum das Tübinger Weinbauernherz (Münzinger, 1877) und das Münchener Bierherz (Bollinger, 1884) zunächst als Folge der harten Arbeit der Winzer im Weinberg und einer Verdauungsplethora angesehen wurden, ist der Alkoholabusus als Ursache einer Herzinsuffizienz bereits von Wood, 1855 beschrieben worden. Der Begriff der alkoholischen Herzkrankheit wurde bereits 1902 von Mac Kenzie geprägt. Die alkoholische Kardiomyopathie (Evans, 1961) stellt heute ein klar umrissenes klinisches Krankheitsbild mit Angina pectoris, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Herzvergrößerung, Rhythmusstörungen sowie EKG-Veränderungen dar (vgl. Urech, 1977; Kuhn und Loogen, 1978). Die pathogenetischen Hintergründe dieser Erkrankung sind bislang jedoch nicht geklärt: unter den Ursachen wurden ein Vitaminmangel, eine Fehlernährung, eine toxische Wirkung des Alkohols bzw. des Acetaldehyds auf das Myokard und andere Faktoren diskutiert.
Rossi und Mitarbeiter teilten 1976 mit, daß die Catecholaminkonzentration im Rattenherzen nach chronischer Alkoholexposition nach 12 Wochen um 47 % stieg. Danach wäre die chronische Alkoholcardiomyopathie die einzige bisher bekannte metabolische Schädigung des Herzens infolge einer erhöhten Catecholaminkonzentration der Herznerven. Da dieses Modell auch unter dem Gesichtspunkt einer sogenannten Epinephrin-Myocarditis (Pearce, 1906; Doerr, 1970, vergl. auch Hecht, 1970, Rona und Mitarbeiter, 1977) von hohem theoretischem Interesse ist, sollte die Auswirkung von Alkohol auf den Catecholamingehalt des Herzens biochemisch untersucht werden. Über die morphologischen Ergebnisse, die an denselben Versuchsgruppen erhoben wurden,

wird in einer anderen Arbeit berichtet (Feiertag, in Vorbereitung). Im folgenden werden die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen vorgelegt.

II. Material und Methoden

166 männliche Wistar-Ratten wurden im Alter von 5 Wochen aus der Tierversuchsanstalt Hannover bezogen. Diese wurden in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt: eine Kontrollgruppe (K) aus 55 Tieren, die lediglich Wasser als Trinkflüssigkeit erhielten, sowie eine Alkoholgruppe (A) aus 58 Ratten, denen ausschließlich Alkohol als Flüssigkeit angeboten wurde. Bei den Tieren der 3. Gruppe (n = 52) sollte eine systemische Beeinflussung des cardialen Catecholamingehaltes durch das Nebennierenmark ausgeschlossen werden. Daher wurde 3 Wochen vor Versuchsbeginn das Nebennierenmark unter Aethernarkose entfernt (Einzelheiten der Methode bei Borchard und Vogt, 1970). Diesen adrenaldemedullierten (AD) Tieren wurde postoperativ über 1o Tage eine 1 % NaCl-Lösung verabreicht, bevor sie Alkohol erhielten.

Das Körpergewicht wurde alle 3 Wochen, außerdem unmittelbar vor der Tötung festgestellt. In der Regel lebten jeweils 4 Tiere aus derselben Versuchsgruppe unter gleichen Bedingungen im einem Käfig. Alle Ratten erhielten das Futter Altromin^{R} der Firma Altromin-International mit ausgewogenem Vitaminanteil. Die Kontrollgruppe erhielt Wasser ad libitum zu trinken. Den alkoholtrinkenden Tieren wurde in geschlossenen Gefäßen zunächst ausschließlich 32 % Alkohol mit 5 % Saccharose als Flüssigkeit ad libitum angeboten. Der Zusatz von 5 % Saccharose wirkte einerseits als Geschmackskorrektur und diente andererseits zur isokalorischen Ernährung der Alkoholtiere, die mit Fortdauer des Versuches weniger feste Nahrung zu sich nahmen.

Bei Vorversuchen nach der von Rossi und Mitarbeitern (1976) angegebenen Alkohol-Dosierung starben 28 unserer 11o alkoholtrinkenden Tiere an einer Exsikkose. Daher wurden die übrigen Ratten in 3o Tagen von einer initialen Konzentration, die 4 % betrug, an die endgültige Konzentration von 32 %

gewöhnt. Die pro Käfig verbrauchte Flüssigkeitsmenge wurde täglich gemessen. Daraus wurde der durchschnittliche Verbrauch eines Tieres je Tag errechnet. Einzelheiten zum Trinkverhalten sind bei den Ergebnissen dargestellt.

Als Versuchsbeginn wurde der Termin festgesetzt, zu dem alle Ratten an eine 32 % Alkoholkonzentration gewöhnt waren. Das durchschnittliche Körpergewicht ohne Korrekturen betrug bis zu diesem Zeitpunkt 3oo - 37o g; vermutlich auch infolge einer gewissen Exsikkose wogen aber die alkoholtrinkenden Tiere weniger als die Kontrollratten (s.u.).

Die biochemische Untersuchung wurde nach 6, 12, 18 und 26 Wochen jeweils bei 8 Tieren einer Versuchsgruppe durchgeführt. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Vom Herzen wurden beide Vorhöfe bzw. der freie Rand der re. Kammerwand voneinander getrennt und gewogen. Vorhöfe und die re. Kammerwand von 2 Versuchstieren wurden gemeinsam säulenchromatographisch aufgearbeitet. Nach Homogenisierung wurde die Extraktion durch sauren Austauscherharz entsprechend der Methode von Bertler, Carlsson und Rosengren (1958) mit anschließender differentialfluorimetrischer Bestimmung von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) nach Euler und Lishajko (1961) durchgeführt. Einzelheiten zur Methodik wurden bereits an anderer Stelle ausführlich dargestellt (Borchard, 1978).

III. Ergebnisse

a) Trinkverhalten

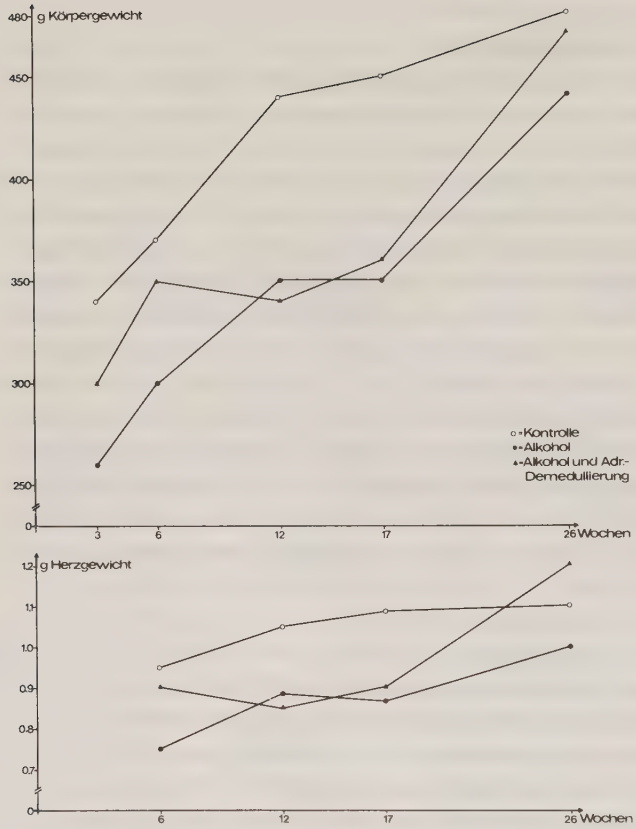
Der durchschnittliche tägliche Flüssigkeitsverbrauch pro Tier betrug nach 6 Wochen in der Alkohol (A)-Gruppe 8 ml und in der adrenaldemedulierten (AD)-Gruppe 12 ml; nach 12 Wochen stieg der Verbrauch beider Gruppen auf 14 ml, nach 17 Wochen in der A-Gruppe auf 17 ml und in der AD-Gruppe auf 21 ml und schließlich nach 26 Wochen auf 2o ml bzw. 23 ml. Die Kontrolltiere tranken jeweils ungefähr doppelt so viel Wasser. Von den alkoholtrinkenden Tieren verstarben in den ersten Wochen nach der Gewöhnung 3 Ratten, von den AD-Tieren jedoch nur 1 Ratte. Während der ersten 12 Wochen entstand insgesamt der Eindruck, daß die AD-Tiere eine höhere Toleranz gegenüber Alkohol entwickelten als die nicht operierten Tiere.

b) Körpergewicht

Die Kontrollgruppe zeigte während der ungefähr 6-wöchigen Versuchsintervalle eine kontinuierliche Gewichtszunahme von durchschnittlich 37o g auf 481 g. Das Gewicht der Alkoholtiere stieg im gleichen Zeitraum von 3oo g auf 44o g. Von einem Ausgangsgewicht von 35o g nahmen die operierten Alkoholtiere (AD) zunächst leicht ab, überschritten das Ausgangsgewicht bereits nach 17 Wochen und hatten am Ende des Versuches den Wert der Kontrollgruppe fast erreicht (vgl. Abb. 1 oben).

c) Herzgewicht

Die Entwicklung der Herzgewichte verlief parallel mit der der Körpergewichte. Das relative Herzgewicht



Körpergewicht (oben) und Herzgewicht (unten) bei Kontrollratten sowie bei alkoholtrinkenden Ratten mit und ohne Entmarkung der Nebenniere.

Abb.1

fiel für die Kontroll- und die Versuchsgruppen von etwa $2,6 \cdot 10^{-3}$ auf ca. $2,35 \cdot 10^{-3}$. Die Entwicklung von Herz- und Körpergewicht ist in Abb. 1 unten dargestellt.

d) Biochemische Untersuchung

1. Noradrenalin (NA)-Gehalt im gesamten Herzen

Der durchschnittliche, absolute NA-Gehalt betrug bei den Kontrollratten über die gesamte Versuchsdauer 1,55 µg, derjenige für die Alkoholgruppe 1,22 µg und für die demedullierten Alkoholratten 1,48 µg. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen ließen sich angesichts der geringen Zahl der Untersuchungstermine und der relativ großen Schwankungsbreite der einzelnen Ergebnisse für diese Mittelwerte nicht sichern. Die Tiere in der Alkoholgruppe hatten jedoch relativ niedrige Ausgangswerte, die gleichzeitig mit einem relativ niedrigen Herzgewicht einhergingen. Das Verhalten des mittleren NA-Gehaltes während der einzelnen Versuchsintervalle ist in Abb. 2 graphisch dargestellt.

2. Noradrenalin-Konzentration

Die mittleren NA-Konzentrationen sind im folgenden für die linke Kammerwand und das restliche Herz jeweils getrennt dargestellt. Es ergab sich über die gesamte Versuchsdauer eine durchschnittliche NA-Konzentration (in µg/g Feuchtgewicht) des linken Ventrikels von 1,11 für die Kontrollratten, von 1,2o für die Alkoholratten und von 1,35 für die adrenaldemedullierten Alkoholtiere. Die mittlere NA-Konzentration der Vorhöfe und des rechten Herzens betrug bei den Kontrollratten 1,37 µg/g Feuchtgewicht, bei den Alkoholratten 1,52 und bei den AD-Ratten 1,78. Diese Ergebnisse sind in Abb. 2

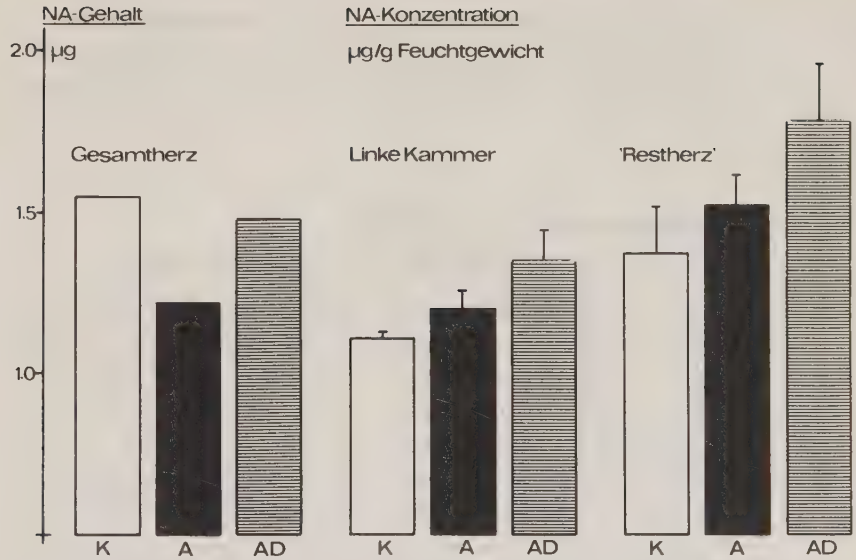
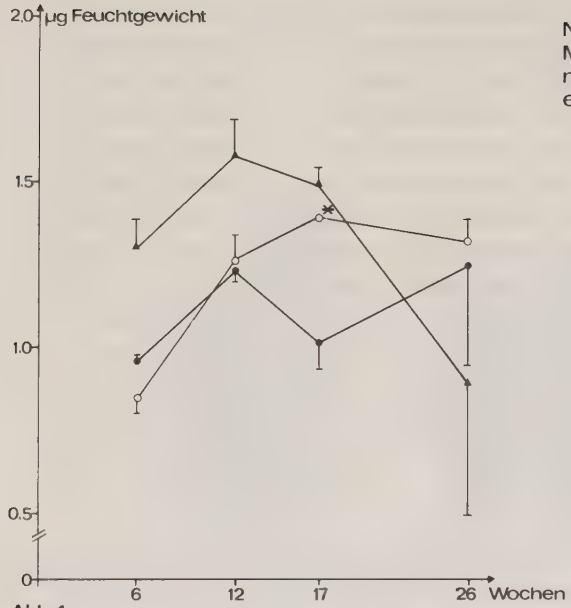


Abb.2 Mittl. Noradrenalingehalt und Noradrenalinkonzentration bei Kontrolltieren (K), Tieren mit chronischer Alkoholexposition (A), sowie mit gleichzeitiger Adren.-Demedullierung (AD)

(rechts) in Form eines Säulendiagramms dargestellt. Dieser Anstieg in der NA-Konzentration bei den AD-Ratten war sowohl für die Vorhöfe als auch die Ventrikel statistisch hochsignifikant ($p < 0{,}001$ bzw. $0{,}005$). Der bei den Alkoholtieren ermittelte geringfügige Anstieg der NA-Konzentration im linken Ventrikel war im Vergleich mit den Kontrollratten nicht signifikant, der etwas höhere Anstieg im Bereich des Restherzens jedoch soeben statistisch signifikant ($p \leq 0{,}05$). Im Vergleich mit der Alkoholgruppe war die NA-Konzentration bei der anderen Alkoholgruppe (AD) mit vorausgegangener Entmarkung der Nebenniere sowohl im Bereich des linken Ventrikels als auch des restlichen Herzens jeweils signifikant erhöht ($p < 0{,}01$ bzw. $0{,}025$).

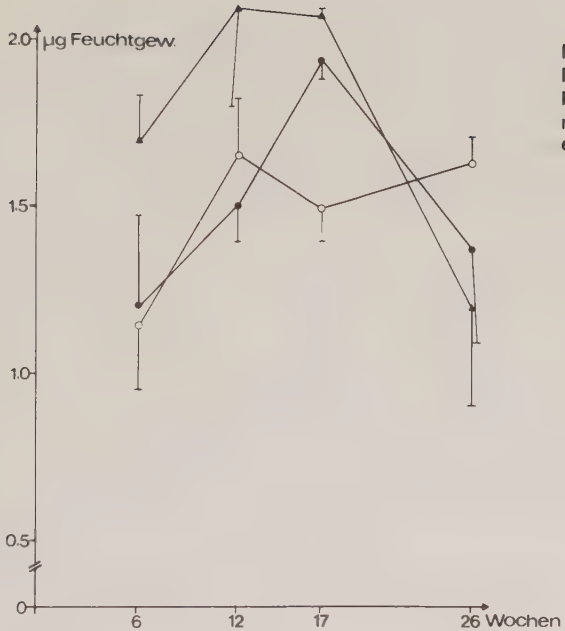
Über den gesamten Versuchsablauf zeigten die linke Kammerwand (Abb. 4) und das Restherz (Abb. 5) bei den alkoholtrinkenden Tieren zunächst bis zur 17. Woche einen Anstieg und nach der 17. Woche einen Abfall der NA-Konzentration, wohingegen die Kontrollratten in dieser späteren Versuchsphase nahezu konstante Werte erkennen ließen. Die zuletzt beschriebenen Unterschiede zwischen der 17. und 26. Woche ließen sich aber aufgrund der stark schwankenden Einzelwerte statistisch nicht sichern. Die Einzelheiten der Veränderungen der NA-Konzentration im Verlauf des gesamten Versuches ist in den Abbildungen 4 und 5 graphisch dargestellt. Zwischen den Kontrolltieren und den alkoholtrinkenden Ratten waren keine Unterschiede zwischen den NA-Konzentrationen statistisch zu sichern. Für alle Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg der NA-Konzentration im 1. Versuchsintervall. Bei der statistischen Auswertung waren die NA-Konzentrationen der AD-Ratten von der 6. - 17. Woche



Noradrenalin-Konzentration im Myokardgewebe der linken Kammer nach chronischer Alkoholexposition

○= Kontrolle
●= Alkohol
▲= Alkohol und Adr-Demedullierung
✱= nur 2 Werte

Abb.4



Noradrenalin-Konzentration im Myokardgewebe der rechten Kammer und beider Vorhöfe nach chronischer Alkoholexposition

○ = Kontrolle
● = Alkohol
▲ = Alkohol und Adr.-Demedullierung

Abb. 5

meistens mit einem hohen Signifikanzniveau ($p < 0{,}001$) im Vergleich mit den Kontrolltieren erhöht. Der in dieser Gruppe beobachtete Abfall der Konzentration in der 26. Woche ließ sich bei stark schwankenden Einzelwerten jedoch gegenüber den anderen Gruppen statistisch nicht sichern.

IV. Diskussion

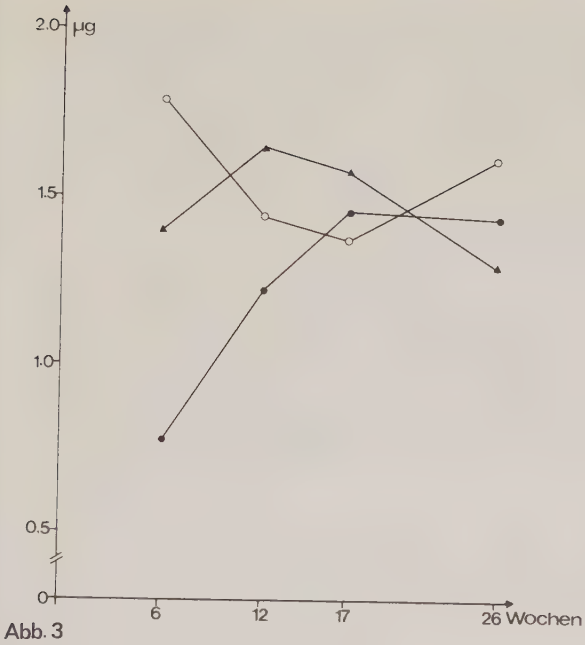
a) Trinkverhalten und Körpergewicht

Unter den dargestellten Ergebnissen zeigen sich deutliche Unterschiede im Trinkverhalten der Kontrolltiere und den beiden Alkoholgruppen. Da das alkoholhaltige Trinkwasser von den Versuchstieren gemieden wurde, kann das schlechte Gedeihen der Tiere im Vergleich mit den Kontrolltieren zum Teil durch die verringerte Flüssigkeitszufuhr erklärt werden. In unserem Experiment, das die Versuchsbedingungen von Rossi et al. (1976) nachahmte, zeigten die Alkoholtiere trotz eines signifikant erniedrigten Körper- und Herzgewichtes einen Anstieg des relativen Herzgewichtes um 8 % im Vergleich mit den Kontrolltieren. Rossi und Mitarbeiter (1976) fanden dagegen einen Zuwachs des relativen Herzgewichtes der Alkoholtiere um etwa 2o %. Das Körpergewicht der Kontrollratten wurde in unserem Versuch erst nach 7 Monaten erreicht. Der kontinuierliche Gewichtszuwachs der Tiere in der AD- und A-Gruppe wird als ein indirekter Hinweis dafür angesehen, daß ein wesentlicher Vitaminmangel in dieser Phase des Versuches nicht vorlag (vgl. Juntunen und Mitarbeiter, 1979). Für den erheblichen Gewichtsverlust in der Spätphase des Experimentes (siehe Feiertag, in Vorbereitung) kann jedoch ein Vitaminmangel nicht ganz ausgeschlossen werden.

b) NA-Gehalt und Konzentration

Der NA-Gehalt im gesamten Herzen blieb bei den verschiedenen Gruppen, mit Ausnahme der Alkoholgruppe, ungefähr gleich hoch, so daß die beobachteten Verschiebungen in den Konzentrationen in dieser Gruppe am ehesten auf Veränderungen in der Korrelation

zwischen Muskelmasse und Nervenfasern beruhen; hierdurch ergibt sich zu Versuchsbeginn eine relativ hohe NA-Konzentration sowohl in den Vorhöfen als auch in den Kammern der AD-Tiere, die aber mit längerem Versuchsverlauf leicht absinkt. Bei der Alkoholgruppe, die im Vergleich mit der Kontrollgruppe zunächst ein deutlich verringertes Herzgewicht zeigte, war auch der Catecholamingehalt in der ersten Versuchsphase deutlich erniedrigt; daraus errechneten sich nahezu normale NA-Konzentrationen. In der mittleren Versuchsphase stieg jedoch der NA-Gehalt signifikant gegenüber der Norm an, so daß sich jetzt bei einem aber immer noch niedrigen Herzgewicht erhöhte NA-Konzentrationen ergaben. Dadurch resultieren für die Alkoholgruppe über den gesamten Versuchsablauf leicht erhöhte NA-Konzentrationen (vgl. Abb.3). Über den gesamten Versuchszeitraum zeigt sich ein initialer Anstieg der Catecholamine sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den übrigen Gruppen; bei den Kontrollratten zeigte sich in früheren Experimenten (Borchard und Vogt, 197o) in der Regel mit zunehmendem Alter ein Absinken der NA-Konzentration. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß im Rahmen des normalen Muskelwachstums eine Ausdünnung des adrenergen Grundplexus und ein allmähliches Absinken der Transmitterkonzentration eintritt (Borchard und Vogt, 197o; Borchard, 1978).Es wird vermutet, daß die von diesen Befunden abweichenden NA-Konzentrationen der Kontrollgruppe dieses Experimentes möglicherweise darauf beruhen, daß die glukosereiche Nahrung über eine Veränderung osmotischer Bedingungen eine Erniedrigung der NA-Konzentration induzierte. Bemerkenswert ist bei den alkoholexponierten Tieren eine Abnahme der Catecholaminkonzentrationen in allen Herzabschnitten gegen Versuchsende.



Noradrenalingehalt im gesamten Rattenherzen bei chronischer Alkoholexposition

○ = Kontrolle
● = Alkohol
▲ = Alkohol und Adr.-Demedullierung

Abb. 3

Angesichts der ergänzend durchgeführten fluoreszenzmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen (vgl. Feiertag, in Vorbereitung), wird angenommen, daß mit zunehmender Versuchsdauer eine periphere, autonome Alkoholneuropathie auftritt, deren morphologisches Substrat bei Ratten derselben Versuchsgruppen erfaßt werden konnte.

Veränderungen der Catecholaminkonzentration nach chronischer Alkoholexposition sind am Herzen bisher lediglich von Segel et al. (1975) und von Rossi et al. (1976) bei Ratten untersucht worden. Während die erstgenannten Autoren nach 6 Monaten keine Änderungen feststellten, fanden Rossi et al. (1976) nach 12 Wochen eine Zunahme der Catecholaminkonzentration um 47 % gegenüber den Kontrolltieren. Die vorliegenden Ergebnisse liegen mit einer geringen durchschnittlichen Vermehrung der NA-Konzentration um 2o % über die gesamte Versuchsdauer zwischen diesen Angaben aus der Literatur. Unterschiede der Transmitterkonzentration in verschiedenen Phasen des Experimentes konnten darüber hinaus gefunden werden. Die gleichzeitige Berücksichtigung des NA-Gehaltes sowie des Herzgewichtes tragen jedoch zu einer komplexeren Sicht des cardialen NA-Stoffwechsels bei.

Die meisten biochemischen Untersuchungen zum Catecholamingehalt in Geweben beziehen sich auf das Gehirn; dabei finden sich widersprüchliche Angaben über die NA-Gewebskonzentration im Gehirn: einen Anstieg der NA-Konzentration fanden Post und Sun (1973) sowie Ortiz und Mitarbeiter (1974), während gleichbleibende Werte von Häggendahl und Lindqvist (1961), Ahtee und Svartström-Fraser (1974), Segel et al. (1975), Chopde et al. (1976), sowie Holman (1979) gefunden wurden. Ein Absinken der Catecholaminkonzentration im Gehirn nach chronischer Alkoholexposition wurde dagegen von Gursey und Olson (196o), Duritz und Truitt (1966), Alpers et al. (1975), sowie Collins (1977) beschrieben.

Die Catecholaminkonzentration im Gewebe wird im allgemeinen von verschiedenen Faktoren beeinflußt. Sie kann einmal Folge eines divergierenden Nerven- und Gewebswachstum sein (Borchard, 1978). Sie kann außerdem aber auch zum Teil Ausdruck einer vermehrten Freisetzung bzw. erhöhten sympathischen Aktivität sein (Borchard und Vogt, 197o, Hörtnagel und Mitarbeiter, 1978). Dabei braucht eine erhöhte sympathische Aktivität nicht notwendigerweise mit Veränderungen der NA-Konzentration im Gewebe verbunden zu sein: Pohorecky (1974) hat in diesem Zusammenhang zeigen können, daß der Catecholaminumsatz sogar bei gleichbleibender NA-Konzentration im Hirngewebe alkoholtrinkender Tiere erheblich gesteigert ist.

c) Neuere Vorstellungen zur möglichen Rolle des Noradrenalins bei der Pathogenese der Alkohol-Cardiomyopathie

Einige Autoren führten eine Veränderung der NA-Konzentrationen auf die direkte Einwirkung von Acetaldehyd oder eine aldehydbedingte Entstehung von Tetraisoquinoline (TIQ)-Alkaloiden mit kompetitiver Verdrängung des Noradrenalins aus den Neurovesikeln zurück (Cohen und Collins, 197o; Cohen, 1976; Holman, 1979). Es wurde kürzlich darauf hingewiesen, daß derartige TIQ-Alkaloide als Folge einer Pictet-Spengler-Reaktion bereits nach wenigen Minuten in vitro gebildet werden sollen (Holman, 1979). Solche opiumähnlichen Alkaloide sind möglicherweise nur in geringen Spuren vorhanden und biologisch wirksam; sie müßten also nicht unbedingt ein Absinken der Catecholaminkonzentration nach sich ziehen (Cohen, 1976). Der kritische Punkt dieser Hypothese ist demnach der in-vivo-Nachweis des Auftretens solcher TIQ-Alkaloide, die zum Teil relativ kurzlebige Verbindungen darstellen sollen (Holman, 1979). Da bei den vorliegenden

fluorimetrischen Bestimmungen solche TIQ-Alkaloide von Fluoreszenzprodukten des Noradrenalins nicht abgegrenzt werden konnten, läßt sich nicht entscheiden, ob die vermehrten fluorimetrisch erfaßten Kondensationsprodukte solche TIQ-Alkaloide einschlossen. Die vorliegende Arbeit trägt also keine neuen Gesichtspunkte zur Theorie der TIQ-Alkaloide bei. Durch die histochemischen Untersuchungen derselben Tiere wurde jedoch kein fluoreszenzmikroskopischer Hinweis auf TIQ-Alkaloide in unbehandelten Kontrollschnitten mit der Falck-Methode gefunden.

d) Bedeutung der Nebennierenentmarkung

Der Einfluß des Nebennierenmarkes auf den Transmitterbestand des Herzens wurde bisher nur vereinzelt untersucht (Borchard und Vogt, 197o). Danach ist der Transmitterbestand des Herzens, der sich überwiegend in den adrenergen Herznerven findet, zu ca. 9o % unabhängig von der systemischen Zufuhr der Catecholamine durch das Nebennierenmark; so wurde nach Entmarkung der Nebenniere nur eine geringfügig, statistisch aber nicht signifikante Verminderung der Transmitterkonzentration im Herzen gefunden (Borchard und Vogt, 197o).
Es muß daher hervorgehoben werden, daß bei den AD-Tieren im jetzigen Versuch eine signifikant höhere NA-Konzentration im Herzen auftrat. Da die Werte sowohl für die li. Herzkammer als auch die übrigen Herzabschnitte gleichsinnig verändert waren, kann es sich auch aufgrund der statistischen Signifikanz nicht um zufällige Beobachtungen handeln. Da der mittlere NA-Gehalt in allen Herzabschnitten der AD-Ratten im Vergleich mit den Kontrolltieren über die gesamte Versuchsdauer etwa gleich groß blieb, wird die Steigerung der NA-Konzentration bei den AD-Tieren um 2o % über die gesamte Versuchsdauer

am ehesten mit einer relativen Abnahme der Muskelmasse gegenüber den Herznerven erklärt werden.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, daß bei dem komplexen Modell der chronischen Alkoholintoxikation in verschiedenen Versuchsphasen mit unterschiedlichen Ergebnissen gerechnet werden muß. So finden sich in der Initialphase bei den alkolbehandelten Tieren leicht bis mäßig erniedrigte Werte für den NA-Gehalt; durch die gleichzeitige Abnahme der Muskelmasse errechnen sich jedoch deutlich erhöhte NA-Konzentrationen, sowohl in der linken Kammer als auch im restlichen Herzen. Dabei zeigt die Gruppe mit vorausgegangener Entmarkung der Nebennieren bei besserer Toleranz des Alkohols eine insgesamt günstige Entwicklung der Körper- und Herzgewichte und gleichzeitig auch einen erhöhten Catecholamingehalt. In der Spätphase des Versuches ergibt sich eine Reduktion der NA-Konzentration in allen Herzabschnitten, die als Folge einer chronischen Schädigung der axonalen Strukturen anzusehen ist./ Komplexe Verschiebungen in den Relationen zwischen Herzgewicht und NA-Gehalt spielen wahrscheinlich außerdem für Veränderungen des Catecholamingehaltes eine Rolle. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, daß die im Experiment beobachteten Störungen im Transmittergehalt des Herzens auch für die alkoholische Kardiomyopathie des Menschen von Bedeutung sein können.

Literaturverzeichnis

AHTEE, L.; SVARTSTRÖM-FRASER, M.:

Effect of ethanol dependence and withdrawal on the catecholamines in rat brain and heart.

Acta Pharmacol. Toxicol. 36, 289 - 298 (1975)

ALPERS, H.S.; Mc LAUGHLIN, B.R.; NIX, W.M.; DAVIS, V.E.:

Inhibition of catecholamine uptake and retention in synaptosomal preparations by tetrahydroisoquinoline and tetrahydroprotoberberine alkaloids.

Biochem. Pharmacol. 24, 1391 - 1396 (1975)

BOLLINGER, O.v.:

Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München.

Dtsch. med. Wochenschr. 1o, 18o - 181 (1884)

BORCHARD, F.:

The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart (biochemical, histochemical, electronmicroscopic and morphometric studies).

In: Normale und Pathologische Anatomie (Eds. W.Bargmann und W. Doerr)

Vol. 33, Georg Thieme Publishers Stuttgart (1978)

BORCHARD, F.; VOGT, M.:

Noradrenaline content of the heart of the adrenal-demedullated rat.

Br.J. Pharmacol. 38, 5o - 55 (197o)

BRIGDEN, W.:

Other forms of cardiomyopathie:
In: Cardiomyopathies
Wolstenholme, G.E.W., O'Connor, M. (eds.)
P. 318
Ciba - Foundation - Symposium.
London: Churchill,(1964)

CHOPDE, C.T.; BRAHMANKAR, D.M.; SHRIPAD, N.V.:

Neurochemical aspects of ethanol dependence and withdrawal reactions in mice.

J. Pharmac. Exp. Ther. 2oo, 314 - 319 (1977)

COHEN, G.:

Alkaloid products in the metabolism of alcohol and biogenic amines.

Biochem. Pharmacol. 25, 1123 - 1128 (1976)

COHEN, G.; COLLINS, M.:

Alkaloids from catecholamines in adrenal tissue: possible role in alcoholism.

Science 167, 1749 - 1751 (197o)

COLLINS, M.A.:

Identification of isoquinoline alkaloids during alcohol intoxication. Alcohol and Opiates (Blum, K. ed.)

New York Academic Press, 1977.

DOERR, W.:

Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Band III,

4. Teil (Hrsg. Altmann und Mitarbeiter), 4o5 (197o)

DURITZ, G.; TRUITT, E.B.Jr.:

Importance of acetaldehyde in the action of ethanol on brain norepinephrine and 5-hydroxytryptamine.

Biochem. Pharmacol. 15, 711 - 721 (1966)

FEIERTAG, S.; BORCHARD, F.:

Experimenteller Beitrag zur Alkoholkardiomyopathie. Feingewebliche, histochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen an den Herznerven. (In Vorbereitung)

GURSEY, D.; OLSON, R.E.:

Depression of serotonin and norepinephrine levels in brain stem of rabbit by ethanol.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 28o - 281 (196o)

HÄGGENDAL, J.; LINDQVIST, M.:

Ineffectiveness of ethanol on noradrenaline, dopamine or 5-hydroxytryptamine levels in brain.

Acta Pharmacol. Toxicol. 18, 278 - 28o (1961)

HECHT, A.:

Sympathomimetische Kardiomyopathien
In: Einführung in experimentelle Grundlagen moderner Herzmuskelpathologie. S. 328 - 333 (197o)

VEB Gustav Fischer Verlag Jena

HOLMAN, R.B.:

Acetaldehyde amine condensation products central nervous system neurotransmitters.
In: Marthe Vogt Reunion Symposium'Advances in transmitter lore'. Edinburg (18./19.9.1979)

JUNTUNEN, J.; TERÄVÄINEN, H.; ERIKSSON, K.; LARSEN, A.; HILLBOM, M.:

Peripheral neuropathy and myopathy: an experimental study of rats on alcohol and variable dietary -
Virchows Arch. Path. Anat. and Hist. 383, 241 - 252 (1979)

MAC KENZIE, J.:

The study of the pulse.
Y.T. Pentland, Edinburgh and London, (19o2)

MÜNZINGER, W.:

Das Tübinger Herz. Ein Beitrag zur Lehre von der Überanstrengung des Herzens.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 19, 449 - 47o (1877)

ORTIZ, A.; GRIFFITHS, P.J.; LITTLETON, J.M.:

A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence.

J. Pharm. Pharmac. 26, 249 - 26o (1974)

PEARCE, R.M.:

Experimental myocarditis: a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin.

J. Exp. Med. 8, 4oo - 4o9 (19o6)

POHORECKY, L.A.:

Effects of ethanol on central and peripheral noradrenergic neurons.

J. Pharmac. exp. Ther. 189, 38o - 391 (1974)

POST, M.E.; SUN, A.Y.:

The effect of chronic ethanol administration on the levels of catecholamines in different regions of the rat brain.

Res. Commun. chem. Path. Pharmac. 6, 887 - 894 (1973)

RONA, G.; HÜTTNER, I.; BOUTET, M.:

Microcirculatory changes in myocardium with particular reference to catecholamine induced cardiac muscle cell injury.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie (Hrsg.Altmann u.a.)
III. Bd., Teil 7: Mikrozirkulation (Hrsg. H. Meessen)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York 791 - 888 (1977)

ROSSI, M.A.; OLIVEIRA, J.S.M.; ZUCOLOTO, S.; BECKER, P.F.L.:

Norepinephrine levels and morphologic alterations of myocardium in chronic alcoholic rats.

Beitr. Path. 159, 51 - 6o (1976)

SEGEL, L.D.; RENDIG, S.V.; CHOQUET, Y.; CHACKO, K.; AMSTERDAM, E.A.; MASON, D.T.:

Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure and mechanical function of the rat heart.

Cardiovasc. Res. 9, 649 - 663 (1975)

URECH, A.:

Alkoholische Kardiomyopathie
Klinische, hämodynamische und differentialdiagnostische Aspekte.

Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 31, 953 - 967 (1977)

WOOD, G.B.:

Treatise on the practice of medicine

Lippincott, Grambo & Co., Philadelphia, (1955)

Danksagung

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr.med.F. Borchard, der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Insbesondere trug er dazu bei, die Methodik der säulenchromatographischen und fluorimetrischen Bestimmung von Neurotransmittern im Herzmuskelgewebe durch seine Gegenwart und ständige Hilfsbereitschaft zu verfeinern und zu vervollständigen, indem er mir die Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten gab. Nicht zuletzt half er mir bei der Abfassung der Arbeit, wodurch die Diskussion über Veränderungen des cardialen Noradrenalinstoffwechsels bei chronischer experimenteller Alkoholexposition vielschichtiger wurde.

Lebenslauf

Am 1. Februar 1952 wurde ich als Sohn des Konditor-Meisters Jean-Celestin Moraldo und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Schweigert, in Düsseldorf geboren.

Schule:	1958-1963	Besuch der katholischen Volksschule am Freiligrathplatz in Düsseldorf.
	Ostern 1963	Nach Ablegen einer Aufnahmeprüfung Eintritt in die Sexta des Comenius-Gymnasiums in Düsseldorf-Oberkassel.
	1972	Am 3.10.1972 bestand ich die Reifeprüfung.
Studium:	WS 1972/73	Beginn eines Anglistik- und Romanistikstudiums an der Universität Düsseldorf.
	1972-1973	halbjähriges Krankenpflegepraktikum in den von-Bodelschwinghschen-Anstalten in Bielefeld/Bethel.
	SS 1973	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf.
	SS 1975	Physikum nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte.
	SS 1976	1. Teil des Staatsexamens.
	SS 1978	2. Teil des Staatsexamens.
	WS 1978	Beginn des praktischen Jahres an der Universität Düsseldorf in den Fächern Innere Medizin und Chirurgie und Orthopädie als Wahlfach.

Im Frühjar 1980 beendete ich mein Studium mit dem 3. Teil des Staatsexamens. Am 1.5.1980 begann ich mit meiner Facharztausbildung an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf.